

## 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 岸 田 聡

主論文 1 編

Short-term treatment with an angiotensin II receptor blocker prevents necrotic core formation by inhibiting oxidative stress-mediated apoptosis in macrophages.

International Journal of Cardiovascular Research 2016;5:1.

## 審 査 結 果 の 要 旨

レニン-アンジオテンシン(RA)系は動脈硬化のプラーク進展に関与し、アンジオテンシン II タイプ 1 レセプター(AT1R)拮抗薬である ARB は脆弱性プラークの進展を抑制することが報告されている。また壊死性コアを特徴とする脆弱性プラークの進展には小胞体ストレスによるマクロファージのアポトーシスが関与している。しかしながら、RA 系と小胞体ストレスを介した脆弱性プラーク形成機序の関連は明らかではない。本研究では小胞体ストレスを介した脆弱性プラーク形成における RA 系の関与について検討が行われた。

申請者はまず、ApoE-KO マウスに高コレステロール食を負荷することで、腕頭動脈の動脈硬化プラーク内の壊死性コアが短期間に急激に進展することを確認した。次に同モデルを 3 群に分けそれぞれ生理食塩水、ヒドララジン、ARB を投与したところ、ARB 投与群では他の 2 群と比べ動脈硬化プラークエリア面積と壊死性コアの割合が有意に減少していたが、その原因として血清脂質や降圧作用は否定的であった。さらに壊死性コア進展過程のマウス腕頭動脈において、ARB 投与群ではプラーク内マクロファージとアポトーシス細胞が減少し、単球遊走因子やマクロファージマーカーの mRNA 発現も低下していることを示した。動脈硬化プラーク内でのマクロファージのアポトーシスでは小胞体ストレスに誘導される C/EBP 相同蛋白(CHOP)が中心的な役割を果たしていることが報告されており、ARB 投与群では CHOP mRNA 発現レベルが著明に減少していた。AT1R の活性化は酸化ストレスを増加させ、また酸化ストレスが CHOP 発現を増加させると報告されており、NADPH オキシダーゼの mRNA 発現レベルも ARB 投与群で有意に減少していた。このことから ARB 投与は酸化ストレス抑制を介して小胞体ストレスによるアポトーシス抑制作用を発揮している可能性が示唆された。

次にチオグリコレート誘導性腹腔内マクロファージ(TGPM)に遊離コレステロールを負荷すると、小胞体ストレスにより時間依存性に CHOP mRNA の発現レベルが増加することを確認した。しかし、アンジオテンシン II、ARB、選択的 AT2R 阻害薬刺激を加えても CHOP mRNA 発現レベルやアポトーシスの発現には変化が見られず、小胞体ストレスによるマクロファージのアポトーシス発現には AT1R および AT2R の直接的作用の可能性は低いと考えられた。そのため AT1R の直接作用ではなく、酸化ストレス増大を介して間接的に CHOP mRNA 発現を増加させる可能性について検討した。アンジオテンシン II を腹腔内投与したマウスの TGPM では、非投与群とくらべ NADPH オキシダーゼの mRNA 発現レベルが増加し、遊離コレステロール負荷による CHOP mRNA 発現の増幅率も有意に亢進していることを示した。このことからアンジオテンシン II はマクロファージにおける酸化ストレス増大を介して CHOP の発現を増幅していると考えられた。結論として AT1R 刺激は酸化ストレスの増大を介して小胞体ストレスによるマクロファージのアポトーシスを誘導し、壊死性コアの形成を進展させることで脆弱性プラークの形成に深く関与していることが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、小胞体ストレスを介した脆弱性プラーク形成における RA 系の関与を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

平成 28 年 10 月 20 日

審査委員 教授 太 田 凡 ㊞

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊞

審査委員 教授 夜 久 均 ㊞